

IDENTIFICAÇÃO DE NOVAS ENTIDADES QUÍMICAS COM ATIVIDADE ANTIBACTERIANA EM CEPAS DE MRSA A PARTIR DE DIBENZOFURANOS

Lana P. S. de Oliveira^{1,2}, Williams J. Macêdo^{2,3} e Cleydson B. R. dos Santos^{2,4}.

¹ Rede de Biodiversidade e Biotecnologia da Amazônia Legal, Universidade Federal do Amapá, Rod. JK, Km 02, Marco Zero, Macapá – AP.

² Laboratório de Modelagem e Química Computacional, Universidade Federal do Amapá, Rod. JK, KM 02, Macapá – AP.

³ Universidade Federal Rural da Amazônia, Campus Capanema, Rua João Pessoa, 121, Centro, Capanema – PA.

⁴ Universidade Federal do Amapá, Campus Marco Zero, Rod. JK, KM 02, Jardim Marco Zero, Macapá – AP.

*lanaloliveira2013@gmail.com

Palavras-chave: *Staphylococcus*; antibacteriano; Dibenzofurano; ;

Introdução

A resistência microbiana é uma grande ameaça à saúde humana. A bactéria *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA), alvo deste estudo, apresenta mecanismo de resistência envolvendo, principalmente a parede celular. Infecções por esta bactéria que afetam diversos tecidos têm sido o foco da maioria dos antibióticos desenvolvidos. Antibióticos com novas estruturas químicas, que agem sobre alvos bacterianos não explorados, são menos prováveis de ser objeto de resistência baseado em compostos (ex inibição enzimática) ou baseados no alvo (ex. modificação do alvo).¹ Neste trabalho foi usado modelagem computacional para prever quais os tipos de moléculas que podem ser usadas. Quando a estrutura do alvo eleito não é conhecida, métodos de planejamento de fármacos baseado na estrutura do ligante podem ser utilizados, explorando propriedades e características de séries de ligantes bioativos.²

Materiais e Métodos

Neste trabalho foram selecionadas estruturas baseadas no estudo de Oramas-Royo et al. (2017).³ Os compostos foram submetidos aos cálculos químico-quânticos⁴, a energia de minimização e otimização 3D dos compostos foi calculada com o método de mecânica molecular (MM+) utilizando o software HyperChem, baseado nos estudos de Costa (2018).⁵ O arquivo foi carregado no software Discovery Studio 4.0. As estruturas foram preparadas e salvas para serem enviadas ao servidor online PharmaGist⁶ neste foram obtidas as hipóteses farmacofóricas. Para triagem Virtual foi utilizado Pharmit, os filtros foram aplicados com dados extraídos da plataforma Molinspiration e Prottox.⁷ Para analisar as propriedades físico-químicas foi utilizado o programa Preadmet. Finalmente para predição da atividade biológica foi utilizado o programa PASS.

Resultados e Discussão

O padrão farmacofórico das estruturas selecionadas foi gerado pelo alinhamento da estrutura pivô com as 8 (oito) estruturas, compartilhando 8 (oito) características farmacofóricas: um aromático (ARO), um hidrofóbico (HYD), quatro aceitadores de hidrogênio (HBA) e dois doadores de hidrogênio (HB) (Figura1). A partir dos dados do modelo obtido pelo servidor Pharmagist, uma matriz foi construída com as características farmacofóricas. Foram obtidas 24 estruturas e estas foram

submetidas as predições farmacocinéticas, toxicológicas e biológicas. Dos compostos submetidos as análises, a molécula MolPort-039-052-415 apresentou bons resultados nas predições.

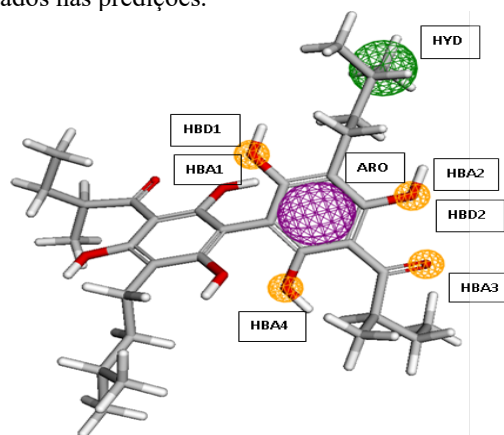


Figura 1. Modelo Farmacofórico.

Conclusões

A molécula MolPort-039-052-415 alcançou bons resultados nas predições farmacocinéticas, toxicológicas e biológicas.

Referências

- BAPTISTA, M.G.F.M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 42f. Monografia (Dissertação de Mestrado)- Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa. 2013.
- PICCIRILLO, E.; AMARAL, A.T. Busca Virtual de Compostos Bioativos: Conceitos e Aplicações, Quim. Nova, vol. 41, No. 6, 662-677, 2018.
- ORAMAS-ROYO, S.; PANTOJA, K.D.; AMESTY, A.; ROMERO, C.; LORENZO, C.I.; MACHIN, F.; ESTEVEZ-BRAUN, A. Synthesis and antibacterial activity of new symmetric polyoxygenated dibenzofurans, European Journal of Medicinal Chemistry, EJMECH 9777, S0223-5234 (17) 30777-8, 2017.
- BOULEY, R.; OTERO, L.H.; ROJAS-ALTUVE, A.; HERMOSO, J.A. Crystal structure of PBP2a from MRSA in complex with quinazolinone ligand. <https://www.rcsb.org/pdb>. 2015.
- COSTA, J.S.; COSTA, K.S.L.; CRUZ, J.V.; RAMOS, R.S.; SILVA, L.B.; BRASIL, D.S.B.; SILVA, C.H.T.P.; SANTOS, C.B.R.; MACEDO, W.J.C.V. Virtual Screening and statistical Analysis in the Design of New Caffeine Analogues molecules with Potential Epithelial Anticancer Activity. Curr Pharm. Des. 2018, 24, 576-594.
- SCHNEIDMAN-DUHOVNY, D.; DROR, O.; INBAR, Y.; NUSSINOV, R.; WOLFSON, H.J. PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. Nucleic Acids Res. 2008, 36, 223-228.
- FERREIRA, E.F.B.; SILVA, L.B.; COSTA, G.V.; COSTA, J.S.; FUJISHIMA, M.A.T.; LEÃO, R.P.; FERREIRA, A.L.S.; FREDERICO, L.B.; SILVA, C.H.T.P.; ROSA, J.M.C.; MACEDO, W.J.C.; SANTOS, C.B.R. Identification of New Inhibitors with Potential Antitumor Activity from Polypeptide Structures via Hierarchical Virtual Screening, *Molecules*, August, 2019.